

Année 1974

THÈSE

N°

87

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Claude FAVENNEC

né le 22 janvier 1942 à COURBEVOIE (92400)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI D'ANALYSE
SUR L'OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Président : M. R. MANDE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1974

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Claude FAVENNEC

né le 22 janvier 1942 à COURBEVOIE (92400)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI D'ANALYSE
SUR L'OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Président : M. R. MANDE, Professeur

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

TO BE

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY



UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

A ma Mère,

A mon Père.

A Monsieur le Professeur R. MANDE,
Professeur à la Clinique de Médecine
Infantile des Enfants-Malades,

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
du jury de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de
toute notre reconnaissance.

Au Docteur J. POUJOL,

Pour son aide précieuse et discrète

L ' OSTEOGENESIS IMPERFECTA

I

Construction d'une entité nosologique

L'ostéogénésis imperfecta est une maladie osseuse constitutionnelle caractérisée par une anomalie de la transparence du squelette : se révélant dès la naissance, ou maladie de Porak et Durante ; ou plus tardivement : maladie de Lobstein, par des fractures et, dont l'histologie faite d'une dysplasie périostale et pathognomonique. Tel est aujourd'hui l'ostéogénésis imperfecta (O.I.) : entité nosologique aux caractères cliniques, radiologiques et histologiques bien définis et dont la transmission héréditaire est fréquemment reconnue.

De cette entité, deux formes sont décrites, différentes d'apparition et d'évolution. L'une, maladie de Porak et Durante ou Durante-Wrölick, découverte dès la naissance ou dans la période péri-natale en raison d'anomalies des membres et du crâne, d'os d'aspect trapu et massif sur les radios et dont l'évolution le plus souvent se fait rapidement vers la mort. L'autre, ou maladie de Lobstein ou ostéopsathyrose idiopathique, de découverte plus tardive, avec des os graciles à la radio et compatible avec une survie prolongée.

Ainsi sont réalisées deux maladies de caractère bien tranché, mais pouvant présenter des variations cliniques et évolutives selon le degré de l'atteinte, le nombre et la localisation des fractures. Lorsque le nombre des fractures est restreint, compatible avec une survie prolongée, les images radiologiques de la maladie de P. et D (Porak et Durante) peuvent se superposer à la maladie de Lobstein. De même, il est parfois difficile au début de l'évolution ou dans les formes bénignes de la maladie de Lobstein (L.) de faire cliniquement le diagnostic ; ainsi même radiologiquement un cal hypertrophique isolé peut simuler un sarcome : l'histologie pouvant seule trancher. De même, il existe de O.I. sans atteinte du crâne et du rachis.

Ainsi, l'O.I. ne se conçoit pas seulement sur une fragilité osseuse excessive révélée par des fractures, mais sur des dysmorphies associées du crâne, du rachis, du thorax, dont la morphologie est conditionnée par l'état d'ossification parfois inexistant, sur l'association fréquente de sclérotiques bleues issues du même tissu mésodermique que le squelette et sur la survenue relativement fréquente d'une surdité tardive.

De tels symptômes d'apparence disparate, à regrouper dans la même maladie, ou l'association de certains à isoler d'autres maladies pour ne former qu'une seule et même entité nosologique, ont été reconnus tout d'abord sur de simples faits d'observation : c'est ainsi que Jacobus Eman, d'Upsala, en 1788, décrivant dans sa thèse plusieurs états d'ostéomalacie, découvre dans une même famille, pendant plusieurs générations, des cas de fragilité osseuse. Cette fragilité osseuse est remarquée en 1833 par J.B. Lobstein, gynécologue et pathologue à Strasbourg, qui la décrit comme des os qui se brisent sur la simple pression et s'effritent à l'état sec. Anatomiquement, il observe un agrandissement progressif de la cavité médullaire et un amincissement de la corticale.

En 1849, William Vrölick, anatomiste hollandais, donne la description de fractures réalisées in-utéro. Il donne à cette maladie le nom d' OSTEO-GENESIS IMPERFECTA.

Des cas analogues seront observés et publiés : Ainsi, en 1859, J. Schmidt décrit un fœtus de 4 à 5 mois présentant de nombreuses fractures.

C'est en 1895 que pour la première fois, J. Spurway remarque la présence fréquente de sclérotiques bleues. Il faudra attendre 1900 pour qu'Eddowes établisse la triade fragilité osseuse, hérédité, sclérotiques bleues, due à une hypoplasie mésenchymateuse.

Cependant, c'est dans le Mémoire de 1905 de Porak et Durante que l'on isole le mieux ce nanisme micromélique, avec fragilité osseuse constitutionnelle par dysplasie périostale, ainsi séparé cliniquement et anatomiquement des chondrodystrophies, en particulier de d'achondro-

plasie : nanisme micromélique avec dysmorphie crâno-faciale, par atteinte du cartilage de conjugaison ; du rachitisme congénital micromélique avec ses atteintes métaphyso-épiphysaires ; et de la syphilis congénitale avec ses condensations osseuses, comme Parrot avait commencé à les distinguer en 1876.

De même, peu à peu, se réalise une classification des maladies osseuses constitutionnelles isolant les chondrodystrophies, les maladies osseuses par transparence ou par condensation excessive du squelette et les anomalies morphologiques.

1° - Nanismes microméliques par chondrodystrophie

1) La maladie des épiphyses ponctuées, associant l'asymétrie des membres, la cataracte et la débilité.

2) Le nanisme diastrophique associant le pied-bot, des anomalies du pavillon de l'oreille, la division palatine et une scoliose.

3) le nanisme métatropique, associant des déformations métaphysaires.

Tous révélés dès la naissance.

Plus tardives sont :

4) les dystrophies métaphysaires, par atteinte élective des métaphyses et nanisme.

2° - Nanisme avec trouble de la transparence osseuse

1) avec condensation squelettique : telle la pycnodysostose, apparue dans l'enfance, associant fractures, brièveté de taille et structure crânienne large.

2) avec transparence excessive du squelette dont est issue l'O.I. : tel le rachitisme vitamino-résistant de la deuxième année, caractérisé par ses anomalies biologiques phospho-calciques ; telle la dysplasie fibreuse, se révélant dans l'adolescence par des fractures et dont l'image radiologique montre des clartés osseuses arrondies ou polycycliques situées dans la diaphyse et la métaphyse, alors que la diaphyse est élargie et la corticale amincie.

3° - Les anomalies morphologiques du squelette

parmi lesquelles on retient la dysostose cléïdocranienne, découverte vers la deuxième année, par défaut d'ossification du squelette réalisant l'aspect en mosaïque des os du crâne, aux sutures élargies et dont la caractéristique est l'absence parfois complète des clavicules. L'O.I. complètera la pluralité de ses aspects cliniques en 1912 par la description des cas de surdité avec maladie de Lobstein retrouvés sur quatre générations, faite par Adair-Dighton.

Ainsi de l'ostéopsathyrose idiopathique décrite par Lobstein en 1833 à l'O.I. de Vr lick et Durante, deux formes de la maladie se sont définies : la première l'ostéogénèse imperfecta tarda, la deuxième, l'ostéogénèse imperfecta congenita.

II

La Maladie de Porak et Durante ou Durante Vrolick ou Ostéogénèse Imperfecta Congenita

Elle est découverte dès la naissance en raison de fractures multiples et d'anomalies du crâne. Les enfants atteints sont souvent des prématurés et les fractures sont néo ou même prénatales. L'enfant est parfois mort-né. L'affection n'est pas rare et touche à la fois les deux sexes.

A la naissance, ces enfants, outre les déformations, sont confinés dans l'immobilité avec une respiration superficielle provoquée par la douleur, l'hypotonie musculaire et l'existence de fractures costales. Les membres sont courts, incurvés et déformés, mais les extrémités sont habituellement normales. La palpation révèle une flexibilité des os et décèle parfois une crépitation. Ces os sont radiologiquement courts, trapus, anormalement transparents et parfois déformés par des c ls, prenant dans les formes sévères un aspect en bambou. Le crâne est volumineux, augmenté transversalement, de consistance parcheminée. L'ossification peut alors manquer totalement, réalisant une enveloppe membran use, ou, lorsqu'elle est partielle, donner au

crâne de nombreux os wormiens, extrêmement petits, minces, ne dépassant pas un millimètre d'épaisseur, sans diploé. La base du crâne et les rochers sont calcifiés avec parfois un aspect spongieux. Avec l'âge, ce crâne augmente de volume, réalisant le crâne en rebords d'Apert. Le visage est normal, mais le nez est aquilin. Le thorax est étroit.

Le nanisme de ces enfants est dû aux nombreuses fractures des membres; en particulier, les membres inférieurs prennent le type micromélique incurvé. Par ailleurs, les corps vertébraux sont aplatis, entraînant le rapprochement des côtes, l'étroitesse du thorax dont le sternum est projeté à l'avant. Il existe aussi une cyphose et une scoliose.

Les côtes peuvent être le siège de nombreuses fractures et de cals.

L'évolution est conditionnée par ces nombreuses fractures. Dans les formes sévères, où elles sont étendues à tout le squelette, la mort est fréquente par nanisme hypotrophique, immobilité respiratoire, épisodes fébriles avec déshydratation, infections multiples, en particulier broncho-pneumonie.

Les survivants seront des infirmes et des nains. Lorsque le nombre des fractures est plus restreint, le pronostic vital n'est plus imminent, mais difformités diverses et brièveté de taille en seront le tribut.

Lors de la croissance, les caries de la première et de la deuxième denture seront fréquentes, expliquées par la pauvreté de dentine. On retient également chez ces enfants une hyperlaxité ligamentaire fréquente par atrophie, des sclérotiques bleues, qui, selon Debré, existaient dans les deux tiers des cas ; le psychisme serait normal, parfois même euphorique. Il n'existe aucune atteinte viscérale.

A propos de cinq observations de maladie de Porak et Durante relevées dans la semaine des Hôpitaux de Paris de 1951, et décrits par les Professeurs Debré R. et Mozziconacci P., Grunbach R. et Attal C., nous avons isolé les caractéristiques cliniques, radiologiques et la pluralité de l'évolution de la maladie.

1er Cas

23 mois, 4 kg 700, hypotrophie importante, immobilité par fractures algiques, membres déformés, courts, incurvés - fractures et cals radiologiques - crâne volumineux, mou, de consistance papyracée - sclérotiques bleues.

Décès cinq jours après son admission, dans un tableau hyperthermie.

2e Cas

9 jours, 1 kg 700 - Même aspect.

Mort dans la journée. A l'autopsie, les os fondirent dans l'eau, réalisant une poussière blanchâtre avec quelques fragments épars.

Dans ces deux cas, enquête familiale négative.

3e Cas

2 kg 280 à la naissance - Même tableau clinique - Pas d'antécédents familiaux de fractures, mais une soeur de cinq ans présente, comme lui, des sclérotiques bleues. Fièvre élevée. Evolution vers la consolidation, puis apparition de nouvelles fractures. Plusieurs épisodes fébriles.

Décès à l'âge de trois mois. Diagnostic histologique de dysplasie périostale.

4e cas

Né en février 1940. P.N. 3 kg 250 - trois soeurs de la grand'mère maternelle auraient présenté des fractures vers l'âge de 10 à 12 ans. Cliniquement, micromélie, tête volumineuse, fontanelles largement ouvertes, thorax en carène. A deux mois nous faisons le diagnostic sur l'existence de fractures néo-natales et sur l'état clinique actuel.

De 1943 à 1946, présente des fractures en nombre restreint ; la dernière reconnue date de Juillet 1946. Croissance staturale très lente.

Rapide tableau de 32 mois à 6 ans :

- 32 mois : tient debout.

membres déformés, incurvés, nanisme

crâne augmenté de volume - fontanelles encore ouvertes

thorax en carène

traitement : plâtres correcteurs.

- 38 mois : fait quelques pas, mais hyperlaxité ligamentaire

- 6 ans : aucune fracture - marche dandinante -

aspect particulier du crâne en rebords et bosse occipitale.

nez recourbé

taille inférieure à la normale

grandes déformations des membres avec courbures nombreuses

- de 9 à 10 ans : croissance de 6 cm 50

pois de 20 kg 350 à 21 kg 500

va à l'école, turbulent, sans aucune fracture depuis 4 ans.

- à 12 ans : Il mène une vie normale, mais est difforme. Il n'existe aucune atteinte viscérale.

5e cas

P.N. 2 kg 680

Déformation des membres et nombreuses fractures

Pas d'antécédents et grossesse normale.

A deux mois et demi, fractures multiples - poids 3 kg 500

crâne élargi transversalement (à rebords)

bosse occipitale aplatie et dépressible

fontanelles très ouvertes

nez recourbé

sclérotiques légèrement bleues.

micromélie rhizomélique avec de nombreuses déformations.

thorax élargi ; côtes avec nouures ; fractures et cals à la radio ; corticale amincie.

- à 9 mois : 53 cm de taille

voûte crânienne un peu mieux ossifiée

crâne en rebords

sclérotiques franchement bleues

sternum saillant en avant

nombreuses déformations

A cette époque, est encore en observation.

Ainsi, à partir de ces cinq cas, et dès la naissance, après une grossesse normale, l'aspect de la dysplasie périostale est réalisé d'emblée :

très petite taille

crâne volumineux, de consistance cartilagineuse, présentant parfois des plages osseuses, donnant la consistance de coquilles d'oeufs que l'on brise,

bec de perroquet sur une face normale

nanisme micromélique rhizomélique, avec incurvation et déformations multiples

extrémités normales de forme et de taille

thorax déformé et sternum projeté en avant

nouures le long des côtes - parfois crépitation

jointures anormalement courtes

hypotonie musculaire

A la radio, voûte crânienne non ossifiée, diaphyses déformées et élargies ; nombreux cals, épiphyses peu modifiées. Diagnostic différentiel avec le rachitisme, la syphilis et l'achondroplasie.

Evolution : répétition des fractures souvent sans cause apparente.

La flexibilité osseuse, la laxité ligamentaire, la faiblesse musculaire restent très marquées. Le crâne prend l'aspect de crâne en rebords décrit par Apert, mou, aplati en arrière. L'écaille du temporal fait saillie effaçant le méplat des tempes. Fontanelles énormes. colonne cyphotique et scoliotique.

L'évolution radiologique donne aux os longs l'aspect en bambou : diaphyses claires, avec de nombreux cals.

Les déformations osseuses s'accroissent : soit raccourcissement par télescopage, soit déformation par incurvation. Elles révèlent parfois d'autres fractures.

Intégrité des os du carpe, du métacarpe, du tarse et du métatarse.

Le crâne continue à se déformer : voûte formée d'une mosaïque de petits os à contour festonné, épais d'un millimètre, sans diploé.

Parfois, il n'existe aucune ossification. La base est mieux ossifiée : os cependant clairs, transparents, parfois d'aspect spongieux. Les rochers semblent les mieux calcifiés.

Les dents sont d'une translucidité anormale.

Les côtes sont extrêmement modifiées. Une succession de fractures et de cals, leur donnant un aspect d'accordéon, avec des zones rétrécies, alternant avec d'autres prenant un aspect pseudo-kystique où la trame osseuse fait parfois défaut.

Les vertèbres peuvent être aplaties.

Cependant, les points d'ossification sont au complet à la naissance et par la suite, il apparaîtront à leur date habituelle. Les épiphyses gardent un aspect voisin de la normale.

Ces enfants garderont un aspect chétif malgré les nombreux soins. Apparition de nouvelles fractures parfois dès le moindre mouvement. Nombreuses poussées fébriles, témoins d'infections. La mort peut survenir au cours de l'une d'elle.

Il existe des formes plus graves avec rupture de la voûte crânienne dès la naissance, ou décès rapide à la suite de polyfractures en des points vitaux : rachis-thorax.

A l'opposé, on a décrit une forme moins grave mais rare, de ces fractures stabilisées depuis l'âge de 4 ans et où la vie normale est possible bien qu'il garde un nanisme manifeste de type micro-mélique : I m IO à II ans, déformations des membres inférieurs dues à des consolidations vicieuses. Le crâne est volumineux, enfin ossifié.

L'intelligence et le fonctionnement viscéral sont normaux.

Quant à l'hérédité, il ne semble pas dans ces cinq cas que l'on puisse retenir un mode de transmission valable malgré l'enquête familiale approfondie.

Ce qui est certain, c'est qu'elle apparaît souvent de façon isolée et il est possible qu'elle soit due à une mutation dominante.

I I I

La Maladie de Lobstein

La maladie de Lobstein, ou ostéogenésis imperfecta tarda, est une affection héréditaire qui est découverte le plus souvent lorsque l'enfant commence à marcher. Le symptôme le plus caractéristique

est la facilité et la fréquence de survenue des fractures. La gravité de la maladie de Lobstein (L.) est proportionnelle à la précocité de survenue des fractures et à leur fréquence. Pendant la croissance, elles entraîneront des infirmités et un nanisme selon les déformations qu'elles provoquent. Les fractures sont relativement indolores et elles se réparent en général très rapidement. Dans les formes bénignes ou au tout début de la maladie, il est parfois difficile de reconnaître une maladie de L. . Dans les formes graves, les membres sont incurvés, allant parfois jusqu'à la déformation en lame de sabre des membres inférieurs. Chez l'adulte, elles sont moins fréquentes, entraînent moins de déformations et n'agissent plus sur la croissance.

Les nanismes de cette origine seront faits de jambes et de bras déformés, incurvés ; la colonne vertébrale cyphotique et scoliotique, les côtes remaniées composeront un thorax étroit et déformé, avec souvent, saillie sternale antérieure.

Le crâne en rebords décrit par Apert est élargi transversalement. Les os frontaux sont proéminents. Les temporaux et les pariétaux font saillie. Les dents sont d'aspect translucide et cariées. La musculature est pauvrement développée. L'hyperlaxité ligamentaire est habituelle. L'association fréquente de sclérotiques bleues, de fragilité osseuse, forme la triade de Vanderhoove quand survient une surdité de transmission qui se développe lentement de l'enfance à l'âge adulte, surdité d'apparition tardive et symptôme plus inconstant de la maladie. Les bilans phospho-calciques sont normaux.

Les malades ont une certaine ressemblance morphologique due à la dysmorphie crânienne et aux déformations osseuses multiples.

Les deux sexes sont également touchés, sans prédominance raciale. La transmission se fait selon le type dominant, et l'on a décrit jusqu'à sept générations consécutives atteintes de la maladie.

L'examen radiologique du squelette révèle une transparence excessive des os avec une corticale ou un diploé très mince. Les os sont graciles, incurvés, souvent déformés par des cals. L'épiphyse épaisse peut présenter un aspect vésiculaire et spongieux. Les cen-

tres d'ossification apparaissent à un âge normal. La voûte du crâne, élargie transversalement, est formée d'une mosaïque d'os wormiens. Les fontanelles sont longtemps visibles. Une impression basilaire est fréquente. Les corps vertébraux sont plats en lentilles biconcaves.

Ce tableau radiologique n'est pas toujours réalisé et il existe des observations d'O.I. sans atteinte du crâne et du rachis.

Le pronostic de la maladie de L. est difficile à formuler au début de l'évolution. La répétition des fractures, ajoutée à la malléabilité du squelette devant faire craindre des déformations sévères. Mais il existe des cas où la fragilité squelettique demeure modérée, compatible avec une vie normale.

Le traitement s'appliquera à corriger les fractures par des techniques d'ostéosynthèse : soit des plaques vissées, soit selon la technique de Sofield qui consiste à faire des ostéotomies étagées, puis des enclouages centraux-médullaires, avec une broche de Kirchner ou un clou de Kuntcher dans les formes graves. Elles permettent une mobilisation précoce adjointe à une rééducation musculaire évitant une immobilisation prolongée, facteur d'ostéoporose.

Une description clinique et radiologique de plusieurs cas de maladie de Lobstein dans la même famille, le caractère dominant de sa transmission relevé dans les bulletins et mémoires des Hôp. Paris de Mars 1971 par Marquesy R. viennent parfaitement définir l'O.I. tarda.

Cette étude est amenée par l'observation d'une jeune fille de 15 ans, sixième enfant d'une famille de neuf enfants, et dont six présentent une fragilité osseuse, elle-même retrouvée sur trois générations.

Cette jeune fille a présenté plusieurs fractures de consolidation facile. La première est apparue à l'âge de 18 mois. A 15 ans et demi, elle mesure 1mètre 40. Elle est porteuse de déformations du crâne et du rachis. Crâne en rebords décrit par Apert, front élargi,

asymétrique, proéminent, élargissement pariétal. Tour de tête 56 cm. La racine du nez est élargie. Il existe une scoliose dorso-lombaire et une déformation thoracique, un retard dentaire, une laxité ligamentaire et des sclérotiques bleues.

La radiographie montre une raréfaction osseuse épiphysaire. La trabéculatation est visible, les diaphyses grêles. Le tibia, le fémur, le radius, le cubitus sont incurvés. Le crâne est élargi dans tous ses diamètres et présente un aspect vermoulu du tiers supérieur, un aspect spongieux très spécial de la base, peu différent de celui de la maladie de Hans Schuller Christian.

Les examens biologiques sont normaux : métabolisme basal normal Bw - Ca++ 94 Po4-- 60 puis 40 phosphatases alcalines 10 puis 3 - cholestérol 2 - lipides totaux 5,5.

Elle a un frère de 18 ans qui mesure 1 mètre 55 et pèse 37,7 kg. Il a présenté cinq fractures dès l'âge de 3 ans et demi, à l'âge de 15 ans, provoquées par des traumatismes minimes, de caractère indolent et de consolidation rapide. Il existe une surdité légère dès la première enfance. On note les mêmes incidences de la maladie, les mêmes images radiologiques.

Un autre frère de 17 ans mesure 1 Mètre 55 et pèse 36 kg. Il a présenté deux fractures à 4 et 13 ans. Les membres inférieurs sont de forme incurvée. Le crâne présente une saillie pariétale et occipitale. Il existe une cypho-scoliose et des sclérotiques bleues. La denture est déficiente. L'audition est normale. C'est un petit débile mental.

A la radiographie, il existe une ostéoporose des régions épiphysaires, les diaphyses sont grêles, les corticales amincies. Le crâne présente un aspect identique aux deux autres.

Parmi la fratrie on relève :

1er enfant	naissance à 7 mois - décès à 4 jours
------------	--------------------------------------

2e enfant	21 ans - 1 m 60 - 40,1 kg - débile
3e enfant	1 fracture - scoliose légère sclérotiques bleues
3e enfant	19 ans - 1 m 40 - 33,5 kg - 7 fractures
4e enfant	décédé à 23 mois - avait des sclérotiques bleues
5e enfant	12 ans - 1 m 42 - 37,7 kg - 1 fracture - sclérotiques bleues
6e enfant	9 ans - 1 m 16 - 22, 4 kg - sclérotiques bleues

Le Père, mort à 44 ans, présentait une maladie de L. typique : cinq fractures depuis l'âge de 4 ans - déformation squelettique importante depuis l'âge de 4 ans - surdité depuis l'enfance - sclérotiques bleues - débile mental : savait à peine lire.

De ce Père, sont issus neuf enfants. Sept sont encore vivants.

Six Lobstein , un mort à 4 jours sans fracture

un mort à 23 mois sclérotiques bleues

De ces cas de Lobstein, on retient les fractures multiples avec déformations osseuses, des sclérotiques bleues, quatre cypho-scolioses, trois laxités ligamentaires, une surdité légère de l'un d'eux.

Les radiographies pratiquées chez trois d'entre eux montrent la gracilité et l'incurvation des diaphyses sans amincissement de la corticale, l'aspect aréolaire des épiphyses. Des déformations importantes portent sur le crâne occipital étalé, élargi, avec saillie pariétale, aspect vermoulu des os de la voûte, aspect spongieux des os de la base. Ramollissement osseux des rochers dans la genèse de la surdité ? Celle-ci était totale depuis l'enfance chez le Père, hypoacousie à 15 ans chez l'un d'entre eux. Hypotrophie staturale et pondérale de ces adolescents. Retard scolaire évident chez tous sauf chez d'eux d'entre eux.

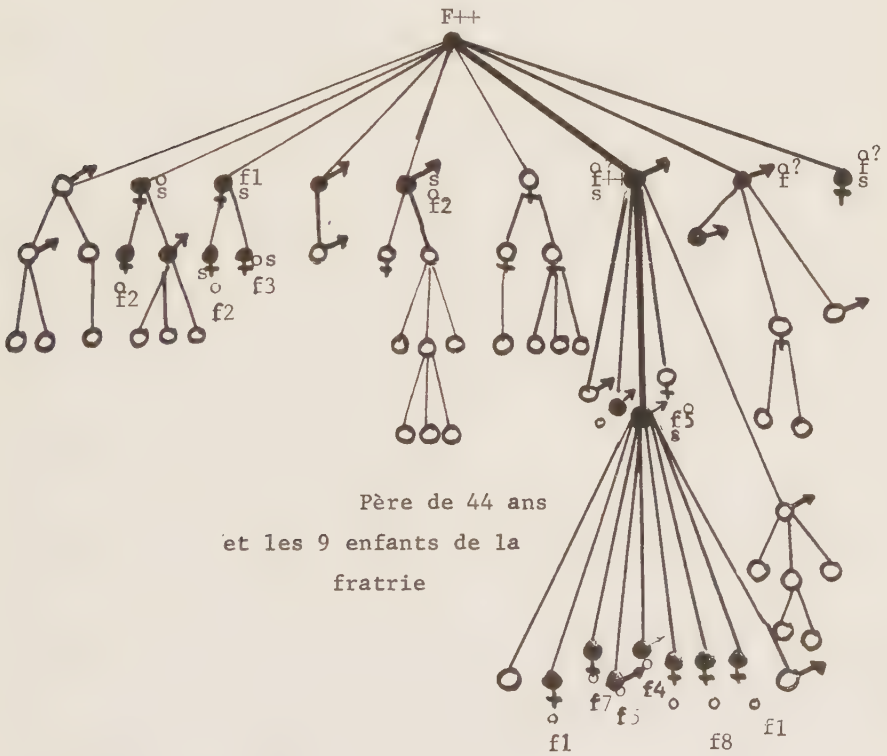
Mais c'est surtout l'arbre généalogique de ces sujets qui apporte la preuve de la nature héréditaire de la maladie, et dont l'expression unique est une transmission selon le mode dominant :

L'étude porte sur trois générations groupant 72 sujets.

A partir de neuf fratries et 38 sujets, on relève 20 et malades.

16 ♂ 9 atteints ♂
17 ♀ 11 atteints ♀

Cette tare est à caractère direct. Elle ne réapparaît pas dans la descendance de sujets restés indemnes.



o = sclérotiques bleues
f = fracture (f1 = 1 fracture)
s = surdité

Sur les 20 tarés, on relève 16 fois des fractures, 11 fois des sclérotiques bleues, 8 fois la surdité.

A propos de cette observation, il est permis d'espérer comme Apert que la forme grave de la maladie ne peut guère se fixer dans la lignée tandis que les formes atténuées se transmettent. Ainsi, on s'étonne si l'on remarque que les maladies de Porak et Durante et Lobstein sont considérées comme les formes évolutives de la même maladie, de l'absence complète de la maladie de P. et D. sur 36 sujets atteints dont le début de la maladie a toujours été tardif. Le cas le plus précoce apparaissant 18 mois après la naissance.

Considérations sur l'unicité histologique
de la Maladie de Porak et Durante et Lobstein

En 1906, Looser considère les lésions osseuses comme semblables.

En 1905, Durante fait état de la dysplasie périostale

macroscopiquement : brièveté et augmentation du diamètre de l'os à la naissance - médullaire développée aux dépens de la corticale - les os sont extrêmement friables et peuvent s'effriter complètement.

histologie : spécificité de l'image microscopique
ilôts vasculaires dans la tête cartilagineuse

Un tissu vascularisé pénètre dans les larges canaux du cortex. Cette zone périostée est largement vascularisée. Le cartilage de conjugaison est normal mais donne issue à des travées osseuses bien ou anarchiquement orientées, mais grêles. Dans la zone diaphysaire, l'orientation est atypique, en éventail, perpendiculaire à la région périostée et pouvant converger vers une inclusion cartilagineuse que l'on peut retrouver en pleine diaphyse. Des ilôts vasculaires dans la tête cartilagineuse, est issu un cartilage fertile s'orientant en travées anarchiques, et pouvant subir une transformation osseuse, véritable îlot de tissu médullaire à ce niveau.

Le cartilage sérié semble normal, sauf dans la minceur de ses travées : ordonnance, nombre, orientation, calcification ; la substance

osseuse se disposant en un fin liseré à la périphérie. La moelle est fibreuse, tissu de fibroblastes étoilé, pauvre en éléments figurés ou riches en lymphocytes ou myélocytes.

Les travers de l'os périosté deviennent rapidement perpendiculaires à la surface du périoste. Elles peuvent se perdre dans des inclusions cartilagineuses en voie d'ossification et bordant la diaphyse.

Le périoste est épais et fibreux. Les travées osseuses sont grêles, irrégulières, mais bien calcifiées, se perdant dans un cartilage typique d'où naissent d'autres formations osseuses qui pénètrent jusqu'à la moelle.

Sur une coupe transversale, on ne distingue pas de canaux haversiens. Par contre, une couche de cartilage presque continu borde le périoste, tissu conjonctif noyant des îlots cellulaires. En un point où le cartilage est plus mince, le tissu périosté peut s'orienter perpendiculairement.

L'anneau cartilagineux est calcifié à l'extérieur, quelques rares travées osseuses sont centrées sur un vaisseau, ébauche d'un système haversien. Le cal cartilagineux donne naissance à des travées osseuses en bon nombre mais n'arrivent pas à une organisation lamellaire.

Mais : la tête cartilagineuse peut être dominée par le tissu interstitiel. Le cartilage fertile peut envahir anarchiquement le cartilage sérié et diminuer sa substance intercellulaire. Les lamelles osseuses partant du cartilage sérié sont irrégulières, pauvres en charge calcaire qui se déposera dans le tissu interstitiel. Les ostéoblastes sont petits. Le tissu interstitiel dominant donnera le type fibreux de la moelle. De même, les lamelles du périoste pénétrées par de nombreux vaisseaux seront formées par une substance anhiste par manque d'ostéoblastes.

Entre périoste et os fibreux, un cal cartilagineux peut donner naissance à une lamelle osseuse.

Parfois, on retrouve un système haversien mais doté de peu d'ostéoblastes, fines stries concentriques aux vaisseaux.

Ainsi, un système cartilagineux normal va donner naissance à des travées osseuses grêles, mais en aucun point ne s'édifiera une structure haversienne. Au dessous d'un périoste épais, fibreux, cartilagineux, on observe un système de lamelles peu ossifiées et se disposant de manière anarchique, donnant issue à une substance osseuse fragmentaire

et mince.

Les cals des fractures anciennes sont propices à une meilleure ossification par l'appel vasculaire et le nombre des ostéoblastes.

On conçoit que le manque d'os compact et de charpente osseuse, que la disposition anarchique des lamelles et leur minceur prédisposent à des fractures fréquentes pour des traumatismes parfois inexistantes. Cette dysplasie fibreuse fait place au tissu ostéoïde architecture normale de l'os et dont la trame est issue de l'action des ostéoblastes sur des cellules du cartilage sérié normales en nombre, ordonnance et orientation.

Les caries dentaires sont expliquées par un défaut de formation de dentine par les odontoblastes et remontant à la vie foetale, touchant donc les deux dentures.

L'hyperlaxité ligamentaire s'explique par une hypoplasie des tendons et des ligaments, ainsi que par une atrophie des capsules articulaires.

Le bleuté des sclérotiques s'explique par un amincissement des sclérotiques, trois fois plus minces dans leur expression bleue, apparue par un phénomène d'optique, d'où le nom de leptosclérie qui leur est donné par certains auteurs.

Considérations Génétiques

sur l'Ostéogénésis Imperfecta

Des cas de fragilité osseuse héréditaire se succédant dans la même famille sur plusieurs générations ont été rapportés en 1788 dans sa thèse, par Jacobus Eman d'Upsula.

L'association fréquente à des sclérotiques bleues fut remarquée en 1895 par J. Spurway.

La triade fragilité osseuse, hérédité, sclérotiques bleues dues à une hypoplasie mésenchymateuse fut décrite en 1900 par Alfred Eddowes.

La publication en 1912 par Adair Dighton de quatre générations porteuses d'une maladie de Lobstein apporte la preuve de la transmission héréditaire de l'Ostéogénésis Imperfecta.

Bauer, en 1906, en faisant l'unicité histopathologique des deux maladies supposera la transmission héréditaire par mutation. La variabilité de l'expression clinique de l'O.I., l'unicité portant sur l'atteinte des organes d'origine mésenchymateuse plaide en faveur d'une mutation d'un groupe de gènes en relation directe avec le gène principal sur le même chromosome. Au cours de la méiose le couplage (linkage) serait rompu lors d'un crossing over, provoquant l'isolement d'un gène de groupe de gènes responsable d'un caractère isolé ou d'une association de caractères de la maladie. Un complexe de gènes est responsable de la formation osseuse et l'O.I. est le résultat d'une mutation portant sur un groupe de gènes. Suivant le degré de la mutation, on aurait soit la forme précoce de pronostic presque toujours fatal, soit la forme intermédiaire évoluant vers le nanisme et la polydéformation du squelette chez des sujets presque toujours incapables de se reproduire, soit la forme tardive capable de se reproduire, inductrice de générations d'O.I.

Ce groupe de gènes peut faire place à un gène polyphénique porteur de polymutations portant sur plusieurs systèmes. Selon son expressivité et sa pénétration, il conditionnera les formes cliniques de la maladie. Selon son expressivité, il toucherait un ou plusieurs organes : os seuls ou sclérotiques seules, ou les deux associés. Expliquant la pénétrance et ses formes graves, certains feraient de la maladie P. et D. non seulement une maladie à transmission dominante, à pénétrance maximum, mais aussi le passage à une transmission de caractère récessif d'une maladie à transmission dominante.

A propos d'un Exemple de Maladie de Porak et Durante typique

B.B. Olivier, né le 5 Octobre 1969, P.N. 2300 g, grossesse normale.
fratrie : un frère bien portant

Père et Mère indemnes

Pas de notion d'O.I. dans la famille.

Polyfractures néonatales occasionnant des déformations monstrueuses

des membres inférieurs et réalisant le nanisme micromélique. A la radiographie, il existe des cals de fractures déjà produites in utero. Les os sont translucides, d'aspect trapu et difforme. La médullaire est énorme, les corticales extrêmement minces. Le crâne est élargi transversalement avec saillie des temporaux, sa consistance est cartilagineuse. A la radiographie, le crâne est presque complètement membraneux, une multitude d'os wormiens y sont comme épars. La base du crâne est mieux ossifiée avec cependant un aspect vésiculeux.

Le thorax est étroit. Il existe des fractures des côtes dont certaines sont anciennes, confirmées par la radiographie.

Il n'y a pas eu ^{de} traitement orthopédique envisagé dans l'immédiat.

Très rapidement, il a présenté une détresse respiratoire .

Le 17 Octobre 1969 : Détresse respiratoire nécessitant la mise sous tente à oxygène et gavage.

Par la suite, son état respiratoire s'est amélioré, mais sa courbe pondérale est restée faiblement ascendante. Plusieurs épisodes fébriles infectieux sont venus émailler l'évolution. Une anémie à 2 820 000 G R a nécessité une transfusion.

Une détresse respiratoire le 26 Novembre 1969 lui a été fatale. Son poids était alors de 2520 g à 50 jours.

Le bilan humoral n'a pas montré de perturbation métabolique.

Ainsi, cliniquement et radiologiquement, maladie de Porak et Durante typique. Il n'a pas été possible de retrouver un ou des cas familiaux d'O.I. .

Considérations et Discussion

Bien qu'aucune étiologie ne soit venue compléter une maladie bien définie, on dira que la pathogénèse de l'O.I. forme l'unicité de la maladie : dysplasie périostale par incapacité pour les ostéoblastes de former un tissu ostéoïde normal, structuré : Mémoire de Porak et Durante en 1905, Looser en 1906.

Pour faire des maladies de P. et D. et L. une seule et même entité

morbide, il faut que j'expose ici des cas d'ostéogénésis imperfecta congenita avec antécédents héréditaires./

Ainsi, en 1903, Zurhelle cite le cas d'une femme atteinte de maladie de Lobstein avec fractures corrigées chirurgicalement et qui accouche d'un enfant atteint d'O.I. congenita typique.

En 1926, Rosenbaum rapporte les cas de deux enfants nés avec des fractures dans une famille atteinte d'O.I. tarda.

En 1932, Crooks, et Bierringen 1933, citent deux césariennes pour Lobstein, et dont les enfants sont atteints d'O.I. congenita.

En 1931, Werneck cite le cas d'une femme souffrant de fractures multiples et qui a donné naissance à un enfant dont le crâne était incomplètement calcifié et présentait des fractures faites in utero.

En 1944, Rosenbaum cite le cas d'une femme présentant une maladie de L. et qui, par deux accouchements à un an d'intervalle, donna vie à un enfant présentant des fractures constituées in utero et à un deuxième enfant qui présentera des fractures apparues plus tard.

Par ailleurs, Smith et Michel citent le cas d'un enfant présentant des fractures néo-natales et des sclérotiques bleues. Ces sclérotiques bleues sont retrouvées dans la famille depuis plusieurs générations.

Puppel, Baron et Curtis citent le cas d'un garçon de 17 ans présentant des fractures congénitales et des sclérotiques bleues alors que son frère présente des sclérotiques bleues.

De par l'unicité histologique, de par la transmission héréditaire des deux maladies dont les circonstances d'apparition, les modalités cliniques et radiologiques peuvent s'expliquer par une pénétrance et une expressivité complète ou incomplète, de par l'existence de formes intermédiaires (cas de Porak et Durante évoluant sur un

mode clinique et radiologique comparable à une maladie de Lobstein) on peut faire de la maladie de Porak et Durante et de la maladie de Lobstein une même entité morbide à expression variant dans le temps et le degré de l'atteinte.

Bien sûr, j'ai cité cinq plus une observations de la maladie de P. et D. dont la non transmission héréditaire est possible. Bien sûr, l'existence de formes précoces est plus sporadique que celles apparues plus tardivement.

Il faut remarquer que la chance de reproduction de formes moins fréquentes, souvent mortelles ou entraînant nanisme et déformations considérables gênant la reproduction est considérablement diminuée.

Reste alors à considérer les cas de P. et D. issus de parents atteints de maladie de Lobstein. Lorsque la pénétrance est complète, les formes néo-natales existent, et, bien mieux, le caractère héréditaire de la maladie est confirmé par Geedorf qui, sur une maladie à fréquence relativement élevée, découvre trois paires de jumeaux uni-vitellins atteints de la maladie.

Ainsi sont tracées les grandes lignes des maladies de Porak et Durante et de Lobstein. : des premiers cas d'ostéomalacie congénitaux, simples faits d'observation, à la construction d'une entité nosologique définie dans ses deux principaux aspects :
Maladie de Porak et Durante, et Maladie de Lobstein.

B I B L I O G R A P H I E

- APERT E. : Presse Méd. 1928, 36, 805
- ADAIR - DEIGHTON : Ophtal., 1912, 10 188
- BAUER, H. Zeits f. chir. 1920, 154, 269
- BIERRING K. : Acta Chir. Scandinav., 1933, 25, 481
- CROOKS W. : Surgical Pathology, Saunders, Philadelphia, 1vol 1943
- DEBRE R. : MOZZICONACCI P, GRUMBACH R; et ATTAL C : Semaine des Hôpitaux de Paris , 1951 , 27, 1345
- EDDOWES R. : Brit. M.J. 1901, 48, 222
- LOBSTEIN J : Lehrbuch der Path. Anat. 2 Vol., Stuttgart 1835
- LOOSER O. : Mitt. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1906, 15, 161
- MARQUESY R., BACH Ch, et TROISIER F : Bull et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1951, 10, 305
- PUPPEL I.D., BARRON L.E. et CURTIS H. : Am. J. Med. Sci., 1935, 190, 756
- ROSENBAUM S. : Pédiat. 1944, 24, 161
- ROSENBAUM L. : Klin. Wehnschr. 1926, 2, 1494
- SEEDORF K.S. : Osteogenesis Imperfecta, Opera ex Domo Biologica, vol . 20, Copenhagen 1949
- SPURWAY H. : Brit. M.J. 1896, 2, 285
- VROLIK W. : Tab ad. Illustr. Hominis Embryogen., Amsterd. 1849
- WERENECK C : J.A. M.A. 1931, 96, 5.
- ZURHELLE K : Med. Klin. 1939, 47, 731

Vu, le Président de Thèse

Pr. R. MANDE

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Necker-Enfants-Malades

Pr. JEROME

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

